MUNI
MED

IMUNITNÍ SYSTÉM

Patologické imunitní reakce

Nadměrná nebo neúčinná imunitní reakce

⇓

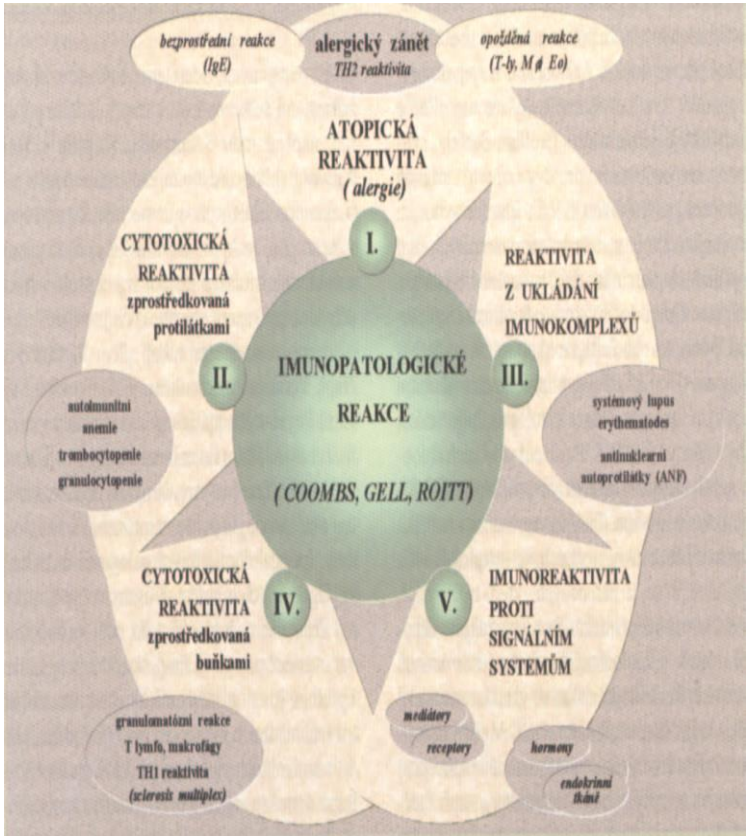
vede k poškození tkání a orgánů

Příčiny:

- povaha škodliviny (příliš agresívní, působí dlouhou dobu)
- porucha imunitního systému (vrozená či získaná)

  ⇒ poškozující reakce (dle Gella a Coombse)

  časté jsou kombinace několika mechanizmů současně



Krejsek et al., 2004

Srovnání nespecifických a specifických složek imunity

Tab. 1 Srovnání nespecifických a specifických složek imunity

	nespecifické	specifické
fylogeneticky	starší	mladší
rychlost rekce na přítomnost škodliviny	minuty	hodiny – dny
imunol. paměť	nemají	mají
angažované buňky	fagocyty buňky NK	lymfocyty T lymfocyty B
sérové faktory	komplement	protilátky

Srovnání humorální a buněčné imunity

Tab. 2 Srovnání humorální a buněčné imunity

	humorální	buněčná
druh angažovaných buněk	lymfocyty B	lymfocyty T
výkonné mechanismy	protilátky komplement	cytotoxické lymfocyty T + lymfokiny makrofágy buňky NK
zajišťuje obranu proti	extracelul. baktériím některým virům toxinům	virům plísním nádorům intracelul. baktériím

Klasifikace hypersenzitivních reakcí (Gell, Coombs)

Typ I	IgE-zprostředkovaná	vazba Ag na IgE na povrchu žírných buněk a bazofilů – jejich degranulace	anafylaktická a alergická reakce (astma, senná rýma, potravinové alergie)
Typ II	IgG–zprostředkovaná	Ab proti buněčným Ag – aktivace komplementu nebo fagocytů	post-transfuzní reakce, fetální erytroblastóza a autoimunitní hemolytická anemie
Typ III	imunokomplexy	komplexy Ag-Ab se ukládají v tkáních, aktivují komplement a vyvolávají zánětlivou odpověď, infiltrace neutrofily – uvolňují látky poškozující okolní tkáň	Arthusova reakce, sérová nemoc, vaskulitidy, glomerulonefritida, revmatoidní artritida
Typ IV	buněčná cytotoxicita	přímé buněčné poškození způsobené makrofágy a T_C buňkami aktivovanými cytokiny uvolněnými ze senzibilizovaných T_{DTH}	kontaktní dermatitida, transplantační reakce
Typ V	protilátky proti receptorům	stimulační příp. blokující Ab, které se vážou na povrchové buněčné receptory	Graves-Basedovova choroba, myasthenia gravis

Imunopatologická reakce I. typu

⇒ buď je lokalizovaná na jednotlivé orgány

(alergické astma, alerg. rýma, atopická dermatitida, kopřivka apod.)

⇒ nebo systémová (anafylaktický šok)

Reakce má 2 fáze:

a) Časnou – uvolnění mediátorů vzniká několik minut po expozici alergenu (histamin, PGD2, LTC4…)

b) Pozdní – 4-6 hod. po expozici alergenu, závisí na eozinofilech, makrofázích i bazofilech + cytokiny

Hypersenzitivní reakce typu I

senzibilizace

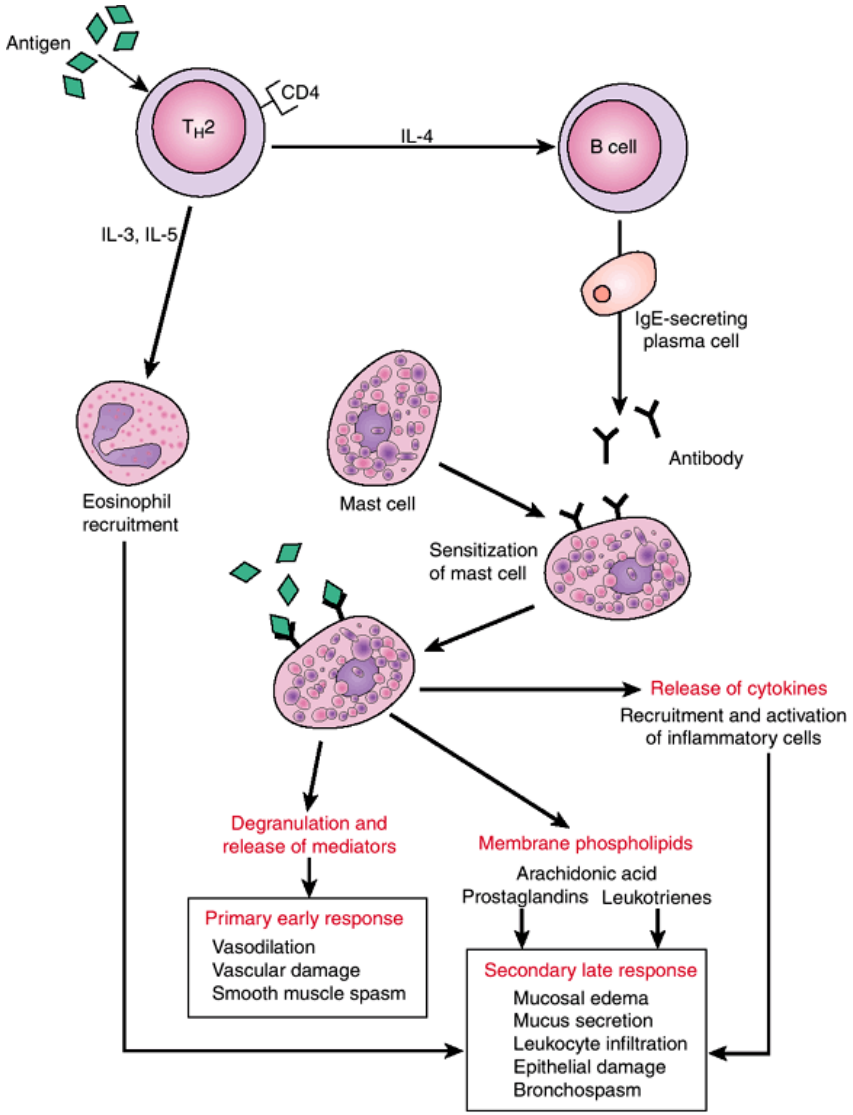
- B buňky - IgE

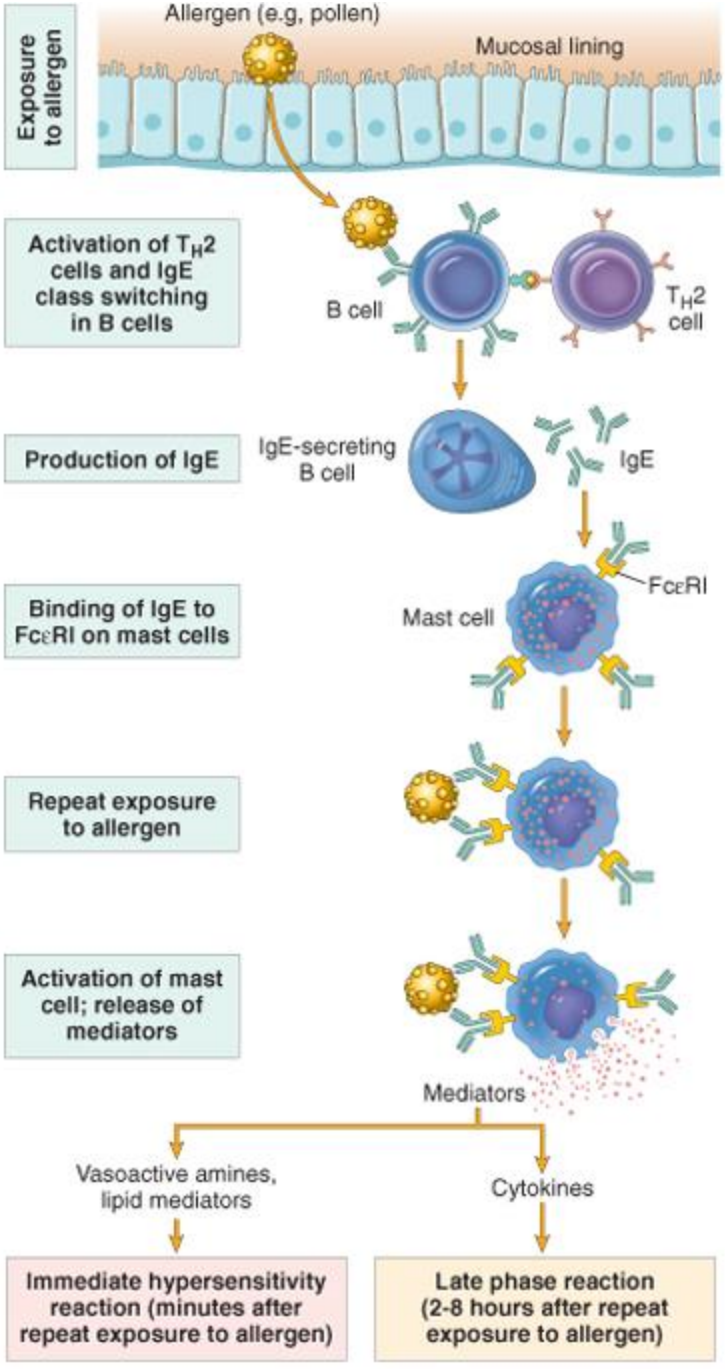
opsonizace

- žírné buňky a bazofily

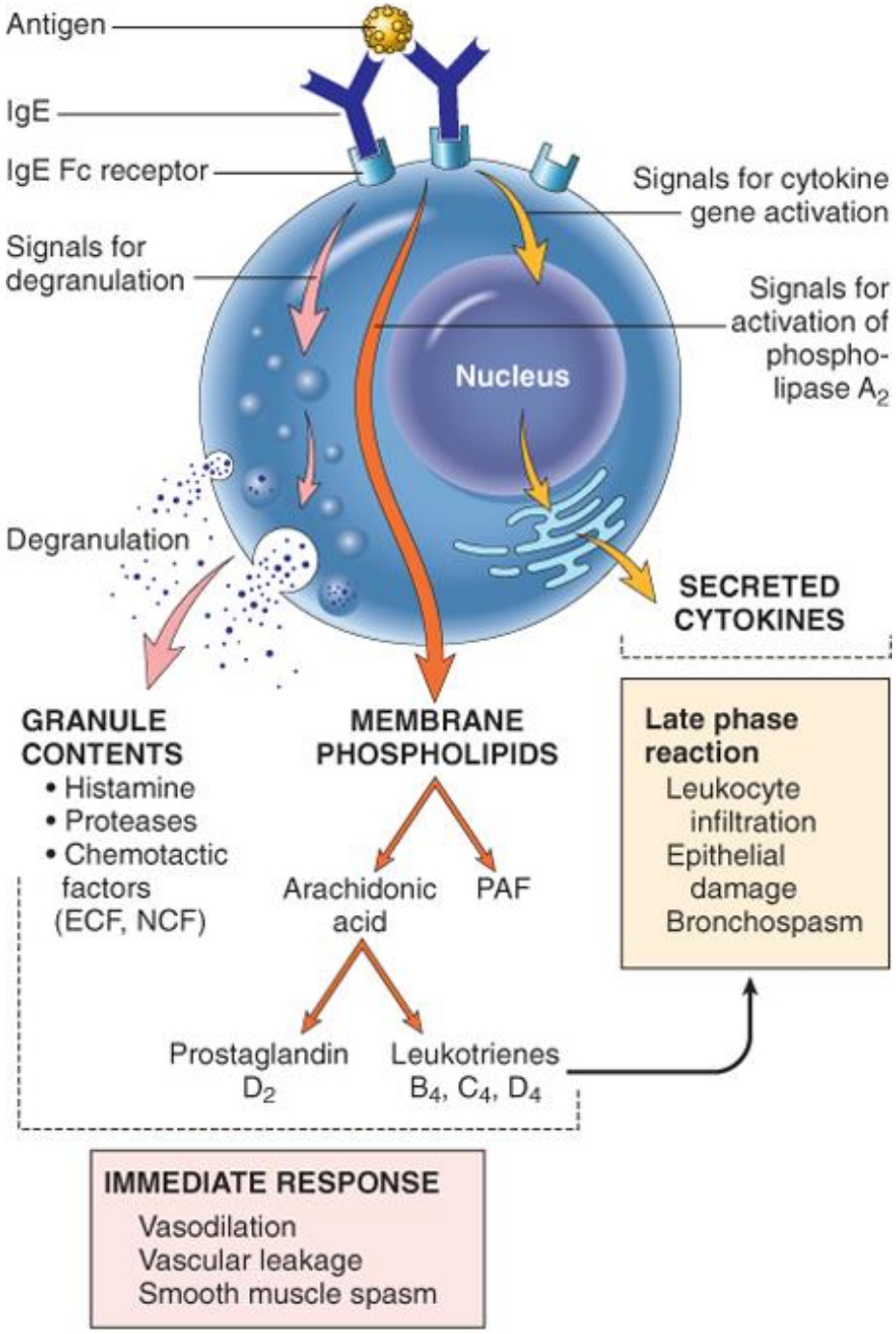
degranulace

- primární a sekundární mediátory



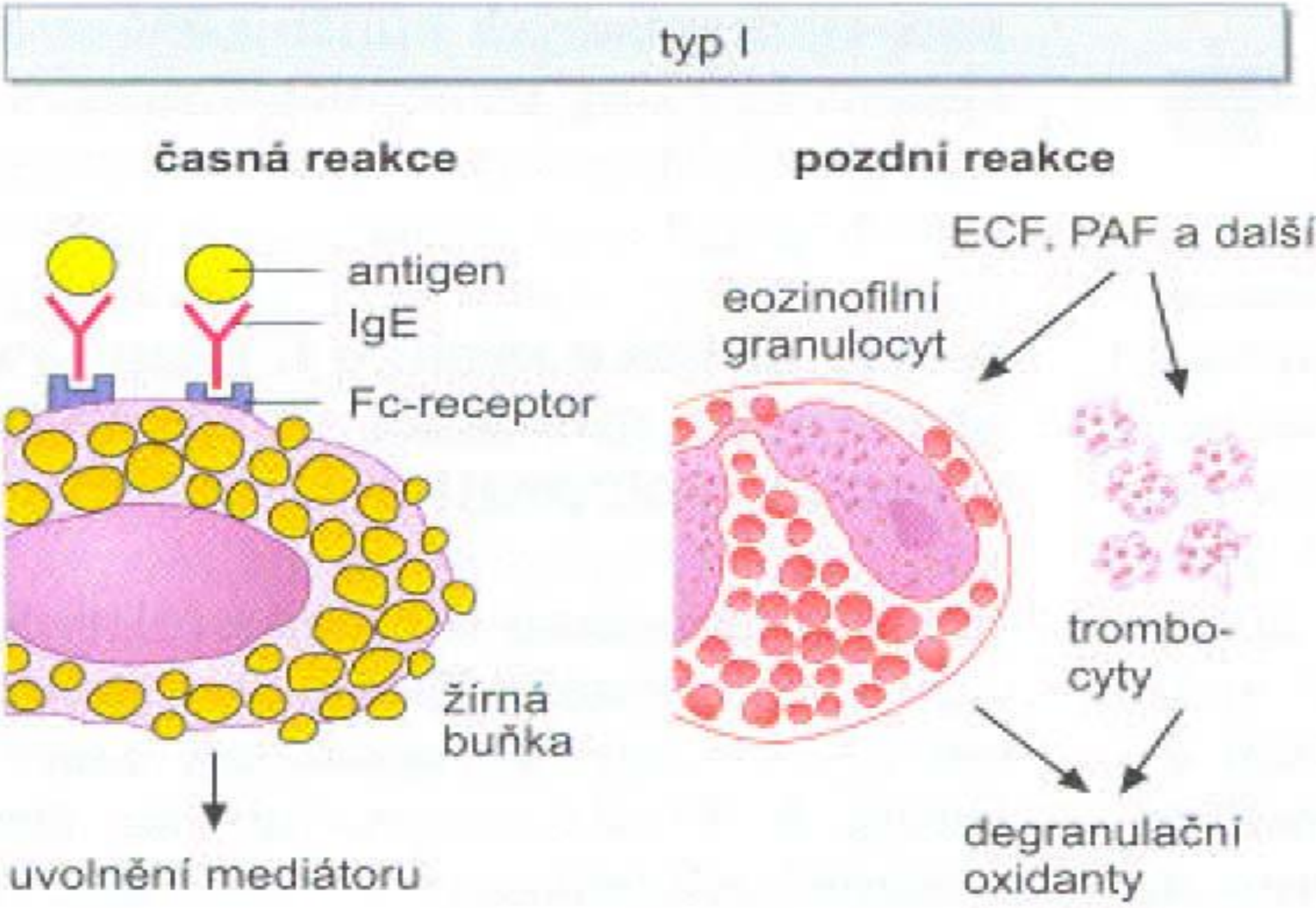

Exposure to allergen
Allergen (e.g, pollen)
Mucosal lining
Activation of T_H2 cells and IgE class switching in B cells
B cell
T_H2 cell
Production of IgE
IgE-secreting B cell
IgE
Binding of IgE to FcεRI on mast cells
FcεRI
Mast cell
Repeat exposure to allergen
Activation of mast cell; release of mediators
Mediators
Vasoactive amines, lipid mediators
Cytokines
Immediate hypersensitivity reaction (minutes after repeat exposure to allergen)
Late phase reaction (2-8 hours after repeat exposure to allergen)

MUNI MED


Antigen
IgE
IgE Fc receptor
Signals for degranulation
Signals for cytokine gene activation
Signals for activation of phospho-lipase A_2
Nucleus
Degranulation
SECRETED CYTOKINES
GRANULE CONTENTS
• Histamine
• Proteases
• Chemotactic factors (ECF, NCF)
MEMBRANE PHOSPHOLIPIDS
Arachidonic acid
PAF
Prostaglandin D_2
Leukotrienes B_4, C_4, D_4
Late phase reaction
Leukocyte infiltration
Epithelial damage
Bronchospasm
IMMEDIATE RESPONSE
Vasodilation
Vascular leakage
Smooth muscle spasm

MUNI MED

typ I



Folsch et al., 2003

Hypersenzitivní reakce typu I

- **systémová (anafylaktická reakce)**

  - generalizovaná, život ohrožující, šok

  - anafylaktoidní reakce

- **lokalizovaná**
  - astma bronchiale
  - alergická rýma
  - atopická dermatitida
  - potravní alergie

MUNI
MED

Anafylaktický šok

- je život ohrožující prudká alergická reakce, která se projevuje následujícími symptomy:

- arteriální hypotenzí
- bronchokonstrikcí
- laryngospazmem
- edémem
- kolikovitými břišními bolestmi
- svěděním a kožní vyrážkou
- ztrátou vědomí
- tachykardie, mydriáza, pocení, „studený pot"

Klasifikace hypersenzitivních reakcí (Gell, Coombs)

Typ I	IgE-zprostředkovaná	vazba Ag na IgE na povrchu žírných buněk a bazofilů – jejich degranulace	anafylaktická a alergická reakce (astma, senná rýma, potravinové alergie)
Typ II	IgG–zprostředkovaná	Ab proti buněčným Ag – aktivace komplementu nebo fagocytů	post-transfuzní reakce, fetální erytroblastóza a autoimunitní hemolytická anemie
Typ III	imunokomplexy	komplexy Ag-Ab se ukládají v tkáních, aktivují komplement a vyvolávají zánětlivou odpověď, infiltrace neutrofily – uvolňují látky poškozující okolní tkáň	Arthusova reakce, sérová nemoc, vaskulitidy, glomerulonefritida, revmatoidní artritida
Typ IV	buněčná cytotoxicita	přímé buněčné poškození způsobené makrofágy a T_C buňkami aktivovanými cytokiny uvolněnými ze senzibilizovaných T_{DTH}	kontaktní dermatitida, transplantační reakce
Typ V	protilátky proti receptorům	stimulační příp. blokující Ab, které se vážou na povrchové buněčné receptory	Graves-Basedovova choroba, myasthenia gravis

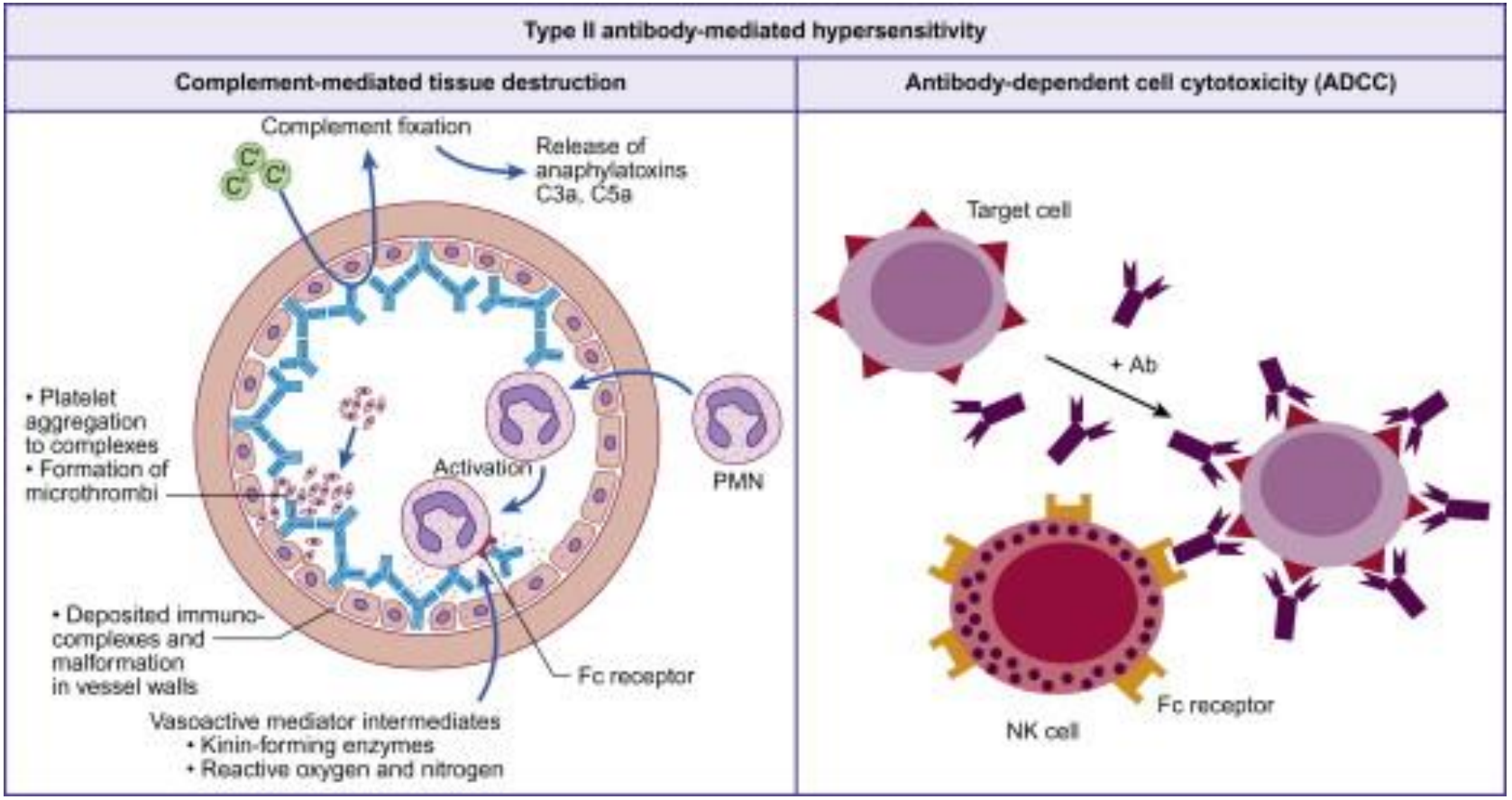
Reakce II. typu - cytotoxická

Zprostředkovaná protilátkami IgG, vzácně IgM namířenými proti antigenům na membráně

(často krevních buněk – Ery, Leu, Tromb)

3 mechanizmy cytotoxicity:

1) Pt zprostředkují cytotoxické působení buněk mechanizmem ADCC (buněčná cytotoxicita závislá na Pt)
2) Pt cytolytické indukují lýzu buňky aktivací komplementu klasickou cestou
3) Opsonizační Pt usnadňují fagocytózu cílových buněk

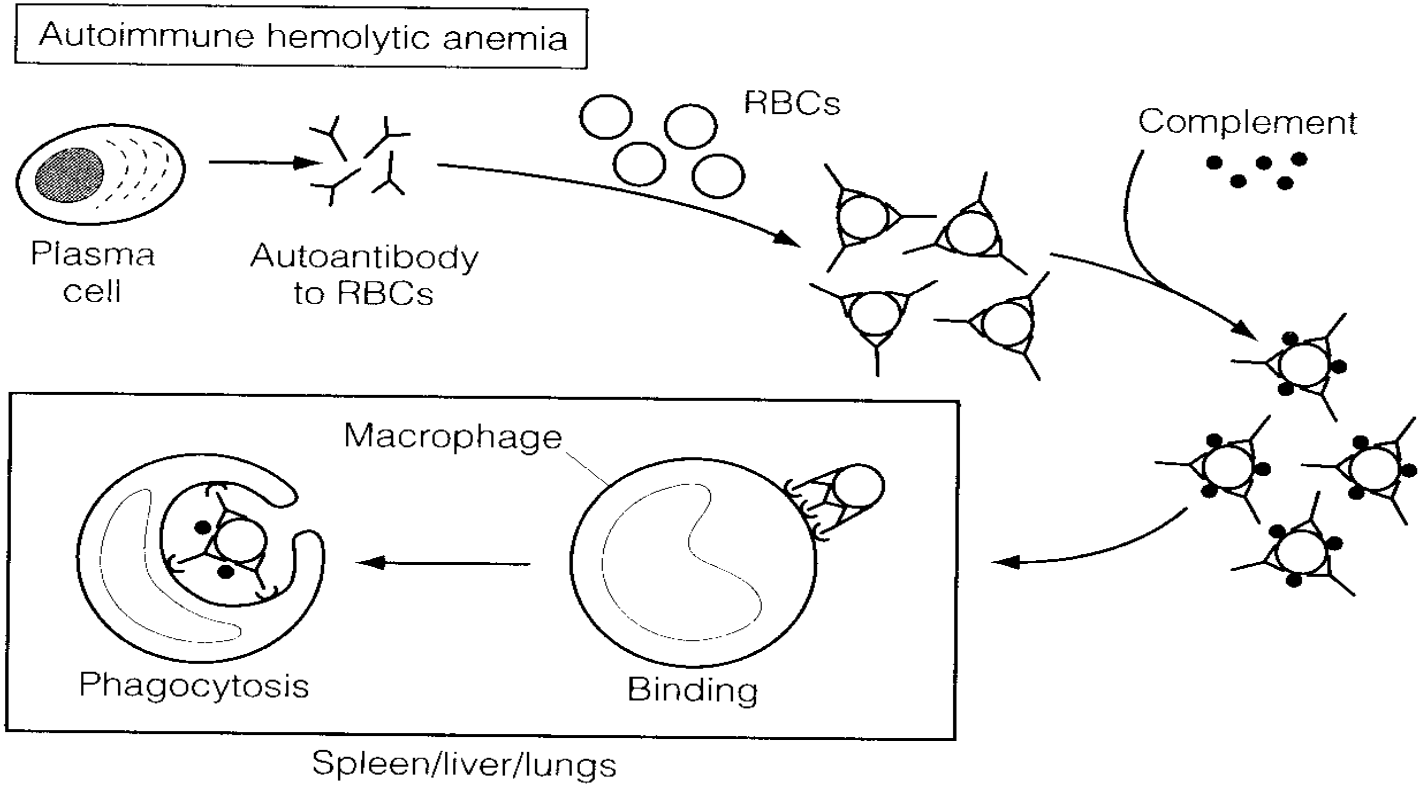


Integrated Pathology, 2007

Klinické manifestace imunopatologická reakce II. typu

- choroby periferních krevních buněk (hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie)
- Rh izoimunizace v těhotenství
- některé autoimunitní nemoci (thyreoiditis)
- hyperakutní rejekce transplantovaného orgánu
- Goodpastureův syndrom (pulmorenální)

Autoimunitní hemolytická anémie



Klasifikace hypersenzitivních reakcí (Gell, Coombs)

Typ I	IgE-zprostředkovaná	vazba Ag na IgE na povrchu žírných buněk a bazofilů – jejich degranulace	anafylaktická a alergická reakce (astma, senná rýma, potravinové alergie)
Typ II	IgG–zprostředkovaná	Ab proti buněčným Ag – aktivace komplementu nebo fagocytů	post-transfuzní reakce, fetální erytroblastóza a autoimunitní hemolytická anemie
Typ III	imunokomplexy	komplexy Ag-Ab se ukládají v tkáních, aktivují komplement a vyvolávají zánětlivou odpověď, infiltrace neutrofily – uvolňují látky poškozující okolní tkáň	Arthusova reakce, sérová nemoc, vaskulitidy, glomerulonefritida, revmatoidní artritida
Typ IV	buněčná cytotoxicita	přímé buněčné poškození způsobené makrofágy a T_C buňkami aktivovanými cytokiny uvolněnými ze senzibilizovaných T_{DTH}	kontaktní dermatitida, transplantační reakce
Typ V	protilátky proti receptorům	stimulační příp. blokující Ab, které se vážou na povrchové buněčné receptory	Graves-Basedovova choroba, myasthenia gravis

Reakce III. typu – zprostředkovaná imunokomplexy

- způsobena protilátkami IgG nebo IgM, které se vážou na zevní nebo vnitřní antigen za tvorby imunokomplexů

jsou fyziologicky odstraňovány fagocytózou, ukládají-li se

v cévní stěně či extravaskulárně

⇓

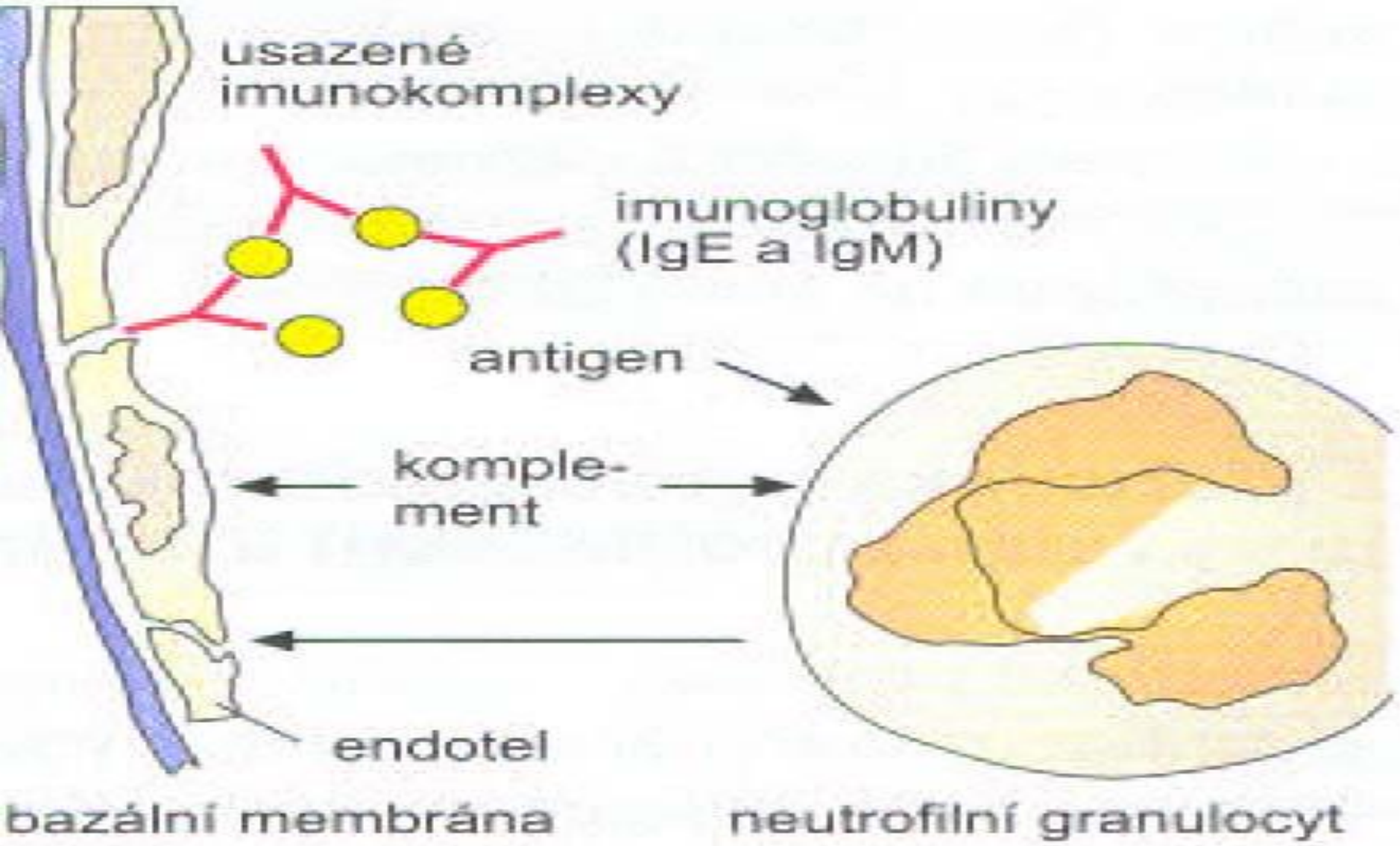
zánětlivá reakce vede až ke tkáňové nekróze

Antigeny mohou být:

a) Endogenní – např. DNA u SLE

b) Exogenní – alergeny rostlinné, plísně, bakter. infekce..

typ III



Folsch et al., 2003

Formy reakce III. typu:

Lokální:

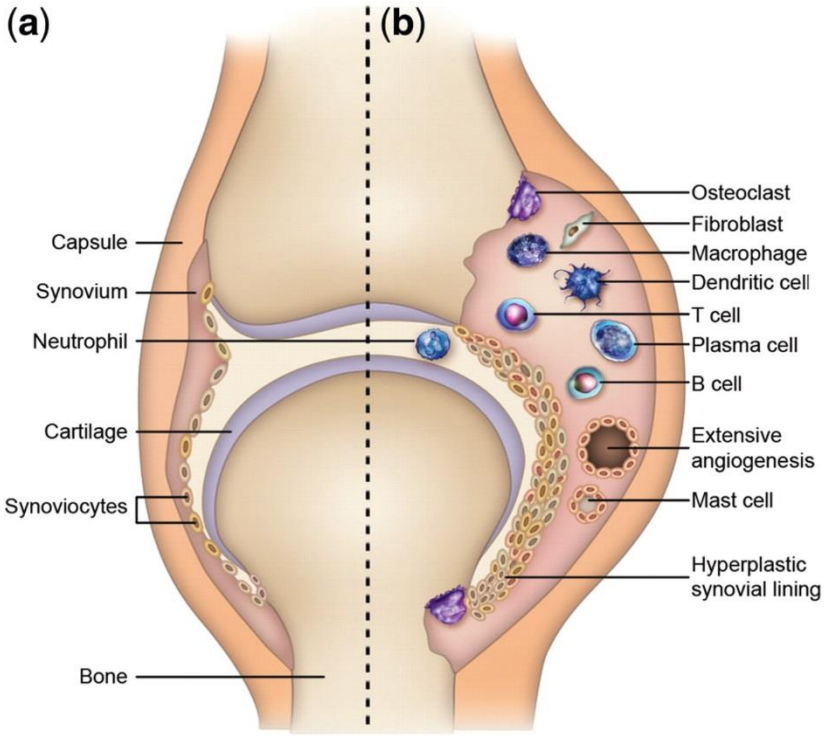
- glomerulonefritida, alergická alveolitida (farmářská plíce), Raynaudův fenomén

Generalizovaná:

- Sérová nemoc: - vzniká po podání cizorodého séra
  - imunokomplexy se ukládají v cévách a tkáních (myokard, játra, ledviny, plíce, klouby)
  Projevy:- teplota, bolesti kloubů, myalgie, kopřivka
- Systémový lupus erythematodes – chronická forma reakce III. typu

Revmatoidní artritida

- Revmatoidní artritida je autoimunitní onemocnění postihující klouby, šlachy a kosti.
- vede ke vzniku zánětu a poškození/zničení těchto tkání.



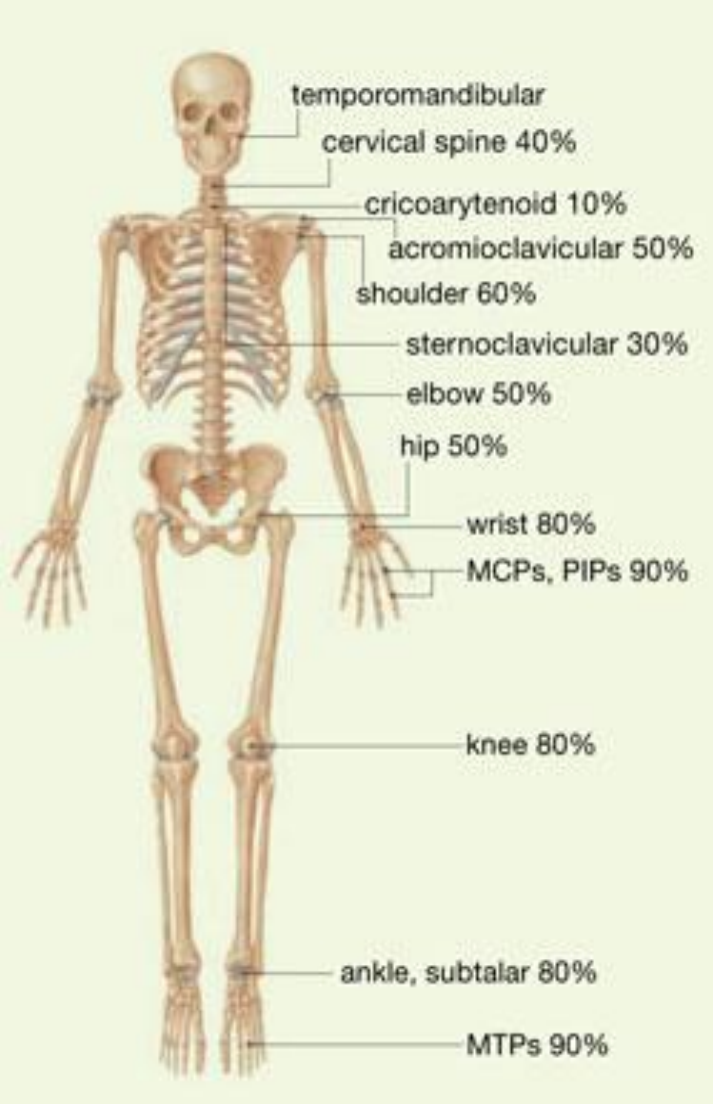
- Termín "artritida" se používá k označení klinicky patrného otoku měkké tkáně nebo tekutiny.

MUNI MED

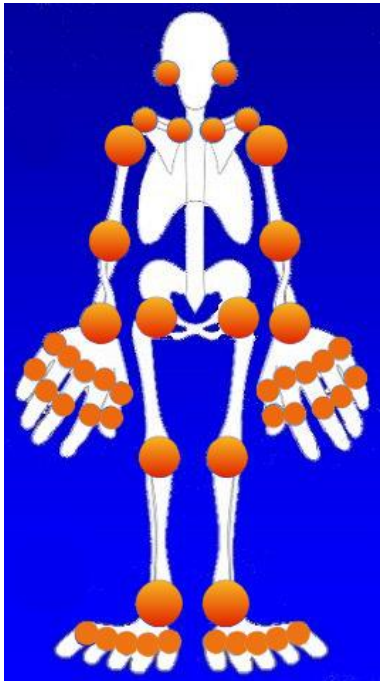
Revmatoidní artritida

Charakterizovaná symetrickou polyartritidou, která obvykle zahrnuje malé klouby rukou a nohou.

- Extra-artikulární postižení orgánů, jako je kůže, srdce, plíce a oči, může být významné.



Revmatoidní artritida



- Popis
  - Raní ztuhlost
  - Artritida 3 nebo více kloubů
  - Artritida kloubů
    ruky
  - Symetrická artritida
  - Revmatické uzlíky
  - Pozitivní revmatoidní faktor
  - Radiografické změny

- RA - pozitivní 4 ze 7 kritérií, s kritérii 1-4 přítomnými po dobu nejméně 6 týdnů

Funkční prezentace a postižení u RA

- V počátečních stádiích postižení kloubů je přítomna bolest a zarudnutí, s odpovídajícím poklesem rozsahu pohybu postiženého kloubu
- Progrese choroby vede až k fixovaným deformacím
- Svalová slabost a atrofie se objevují brzy v

MUNI MED

Klinická prezentace RA

Závažná RA

Časná RA

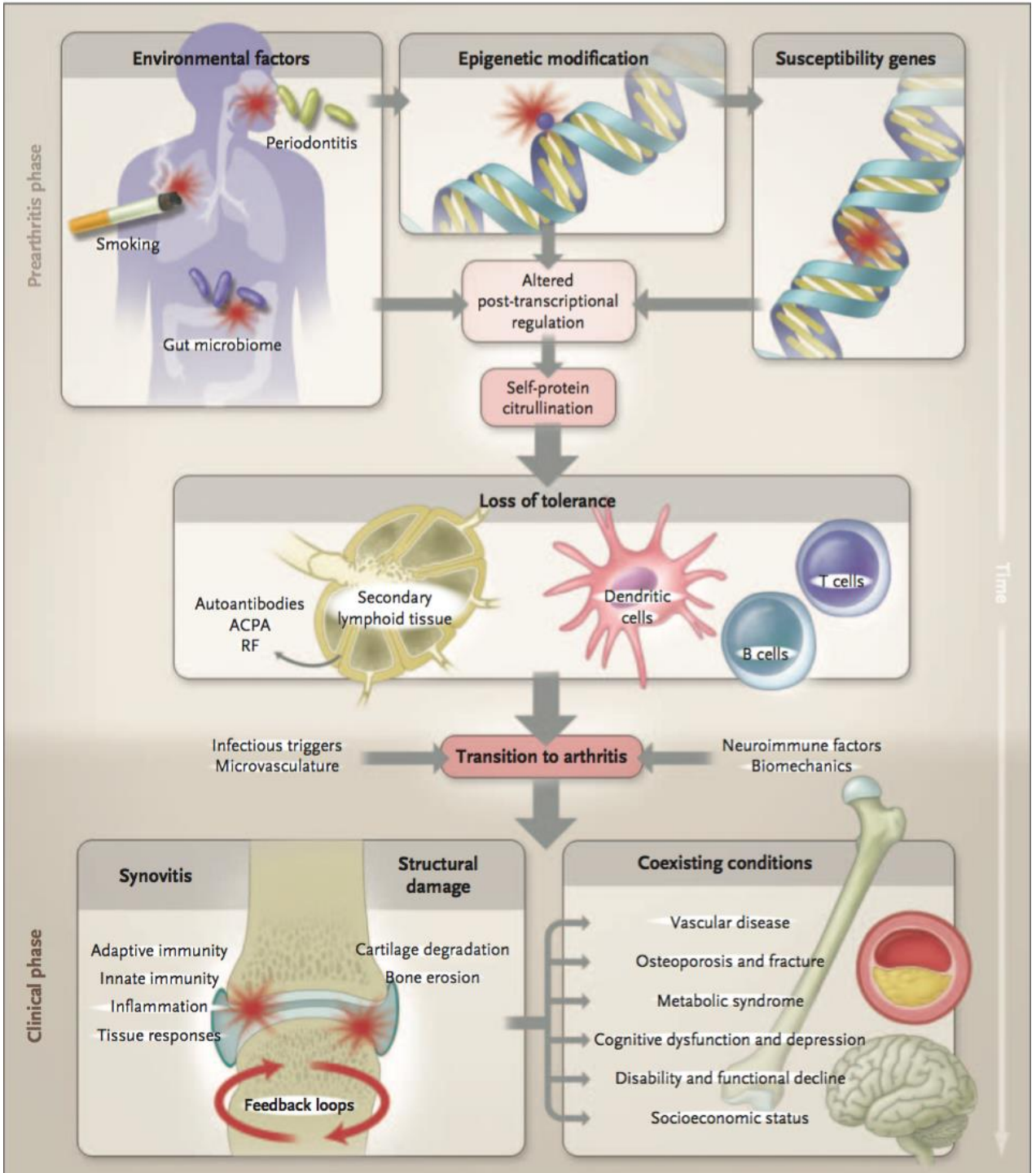
Intermediární RA

Latinis KM, et al. *The Washington Manual™ Rheumatology Subspecialty Consult.* Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Patogeneze RA

- Patogeneze RA je přičítána komplexní interakci mezi genetickými a environmentálními faktory a opakované aktivaci vrozeného a získaného imunitního systému s poruchou auto-tolerance, aberantní prezentací auto-antigenů a aktivací antigen-specifických T a B buněk.
- Genetické faktory - důležitá role v náchylnosti k revmatoidní artritidě
  - HLA-DRB

MUNI MED

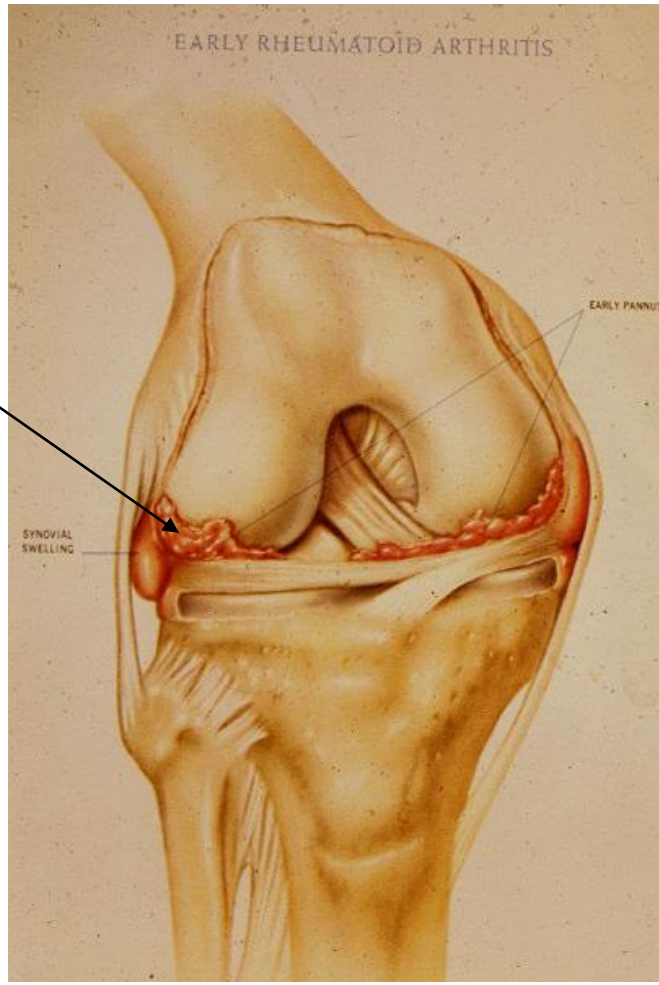


McInnes and Schett, *NEJM* 2011

RA progrese

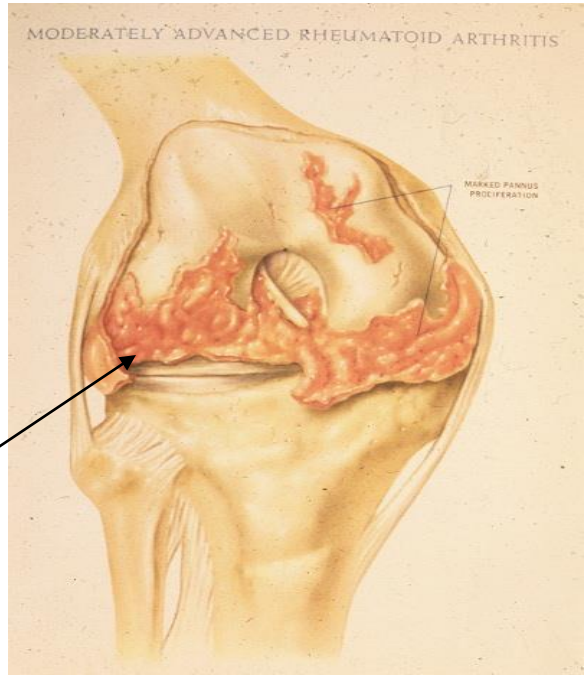
Časný Panus

Granulace, zánět na synoviální membráně, napadá kloub, změkčuje a ničí chrupavku



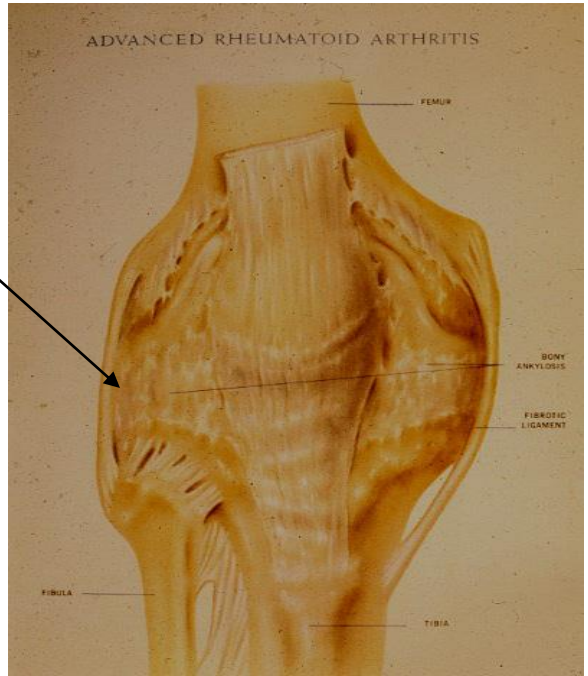
RA progrese

Pokročilý panus
Kloubní chrupavka mizí, kost pod chrupavkou je zničená

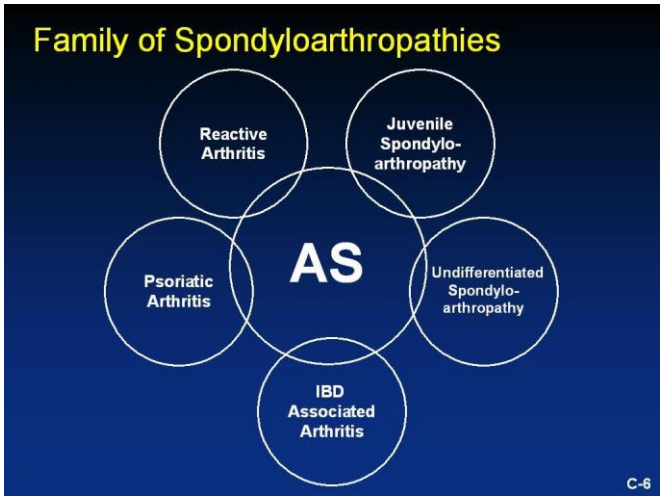


Fibrózní ankylóza
Fibrózní pojivo nahrazuje panus

Kostní ankylóza
Možná kalcifikace tkání a kloubů



Seronegativní Spondyloartropatie



Skládá se ze skupiny příbuzných onemocnění, které zahrnují Reiterův syndrom, ankylozující spondylitidu, psoriatickou artritidu a artritidu ve spojení s idiopatickými střevními záněty
Obvykle se vyskytuje u mladých mužů s průměrným výskytem od 25 do 34 let
Prevalence je kolem 1%
Poměr mužů k ženám je asi 4 k 1 u dospělých Kavkazanů
Genetické faktory hrají důležitou roli v náchylnosti ke každé chorobě

Klasifikace hypersenzitivních reakcí (Gell, Coombs)

Typ I	IgE-zprostředkovaná	vazba Ag na IgE na povrchu žírných buněk a bazofilů – jejich degranulace	anafylaktická a alergická reakce (astma, senná rýma, potravinové alergie)
Typ II	IgG–zprostředkovaná	Ab proti buněčným Ag – aktivace komplementu nebo fagocytů	post-transfuzní reakce, fetální erytroblastóza a autoimunitní hemolytická anemie
Typ III	imunokomplexy	komplexy Ag-Ab se ukládají v tkáních, aktivují komplement a vyvolávají zánětlivou odpověď, infiltrace neutrofily – uvolňují látky poškozující okolní tkáň	Arthusova reakce, sérová nemoc, vaskulitidy, glomerulonefritida, revmatoidní artritida
Typ IV	buněčná cytotoxicita	přímé buněčné poškození způsobené makrofágy a T_C buňkami aktivovanými cytokiny uvolněnými ze senzibilizovaných T_{DTH}	kontaktní dermatitida, transplantační reakce
Typ V	protilátky proti receptorům	stimulační příp. blokující Ab, které se vážou na povrchové buněčné receptory	Graves-Basedovova choroba, myasthenia gravis

Přecitlivělost pozdního typu (IV)

- buňkami zprostředkovaná reakce, oddálená přecitlivělost

  Základem je aktivace pomocných T-lymfocytů

  cizorodými antigeny (na APC)

  ⇓

  uvolněné cytokiny způsobí nahromadění makrofágů

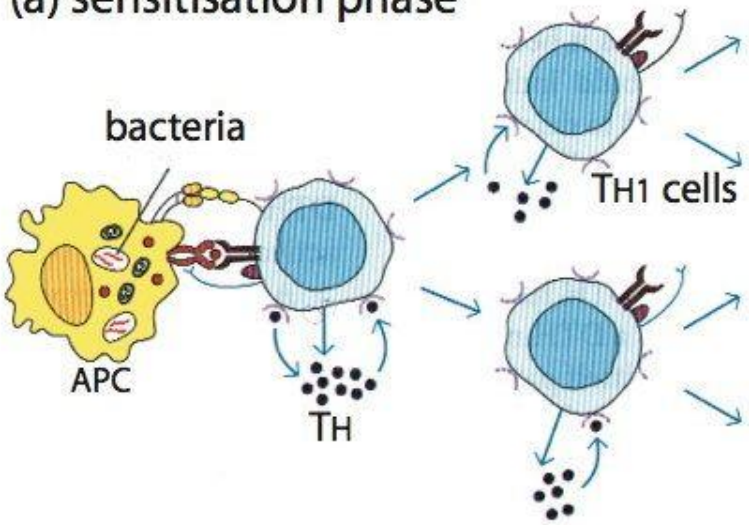
  ⇓

  ty produkují další mediátory

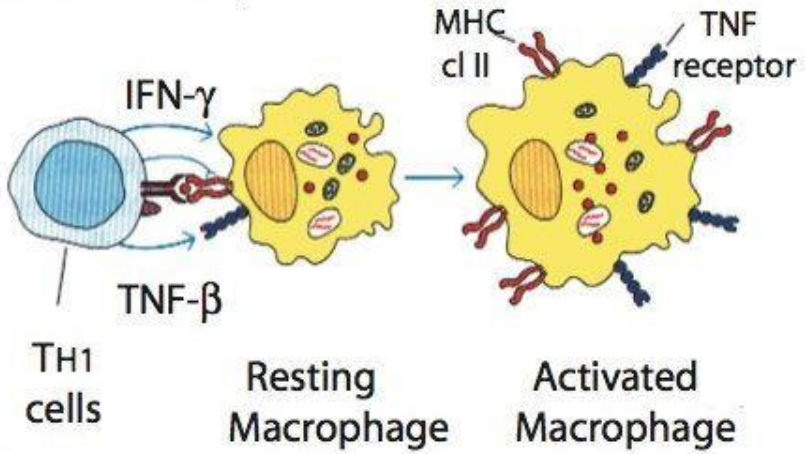
Může vést k vytvoření granulomů – jako výraz chronické stimulace T-lymfocytů a makrofágů

Pathogenesis of type IV hypersensitivity

(a) sensitisation phase



(b) effector phase



APCs: Macrophages

DTH Cells: TH1

TH1 products: IFN-γ, TNF-β, IL-2, IL-3, IL-8, MCAF, MIF

Macrophage activation: MHC cl II, TNF receptor, oxygen radicals, nitric oxide

Goldsy RA et al. Immunology 5th Ed, 2003, p 384

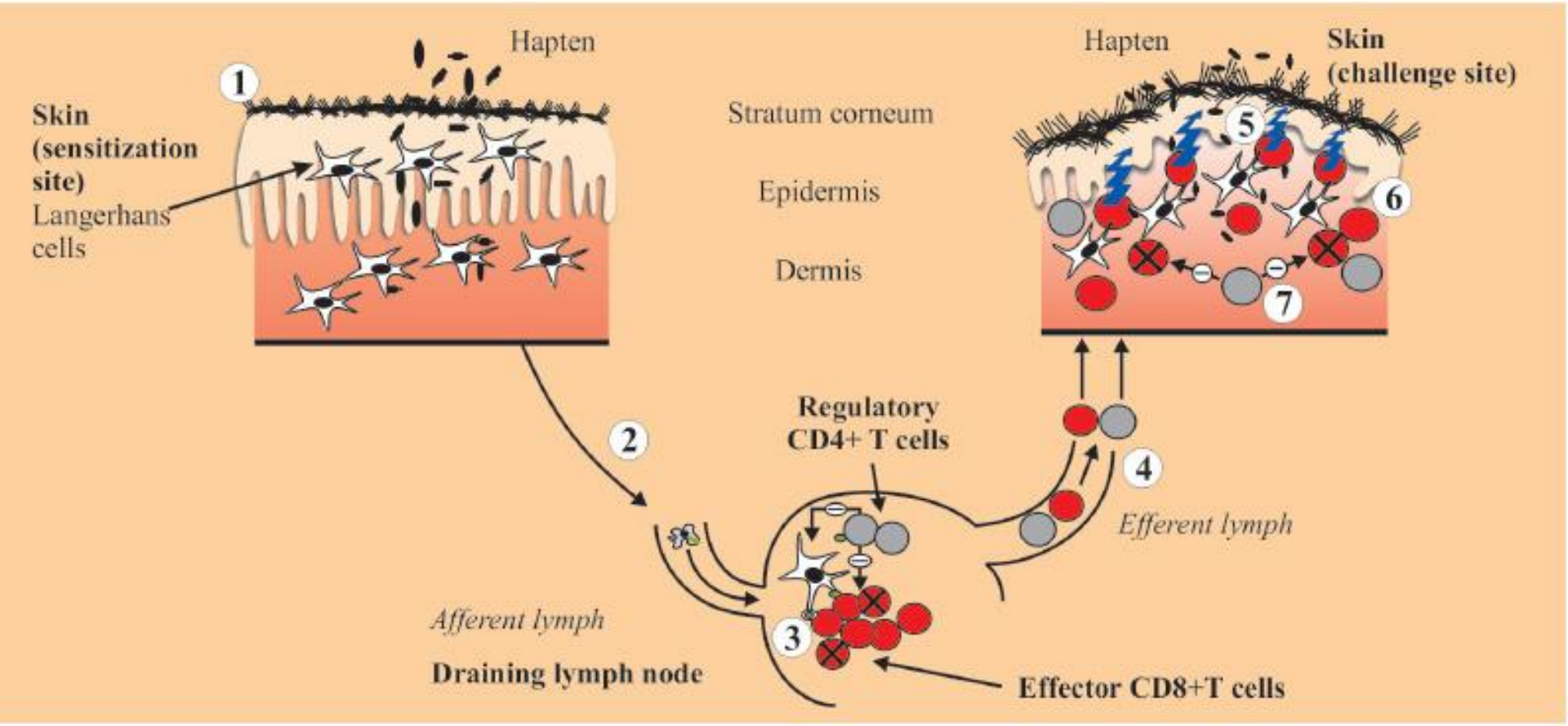
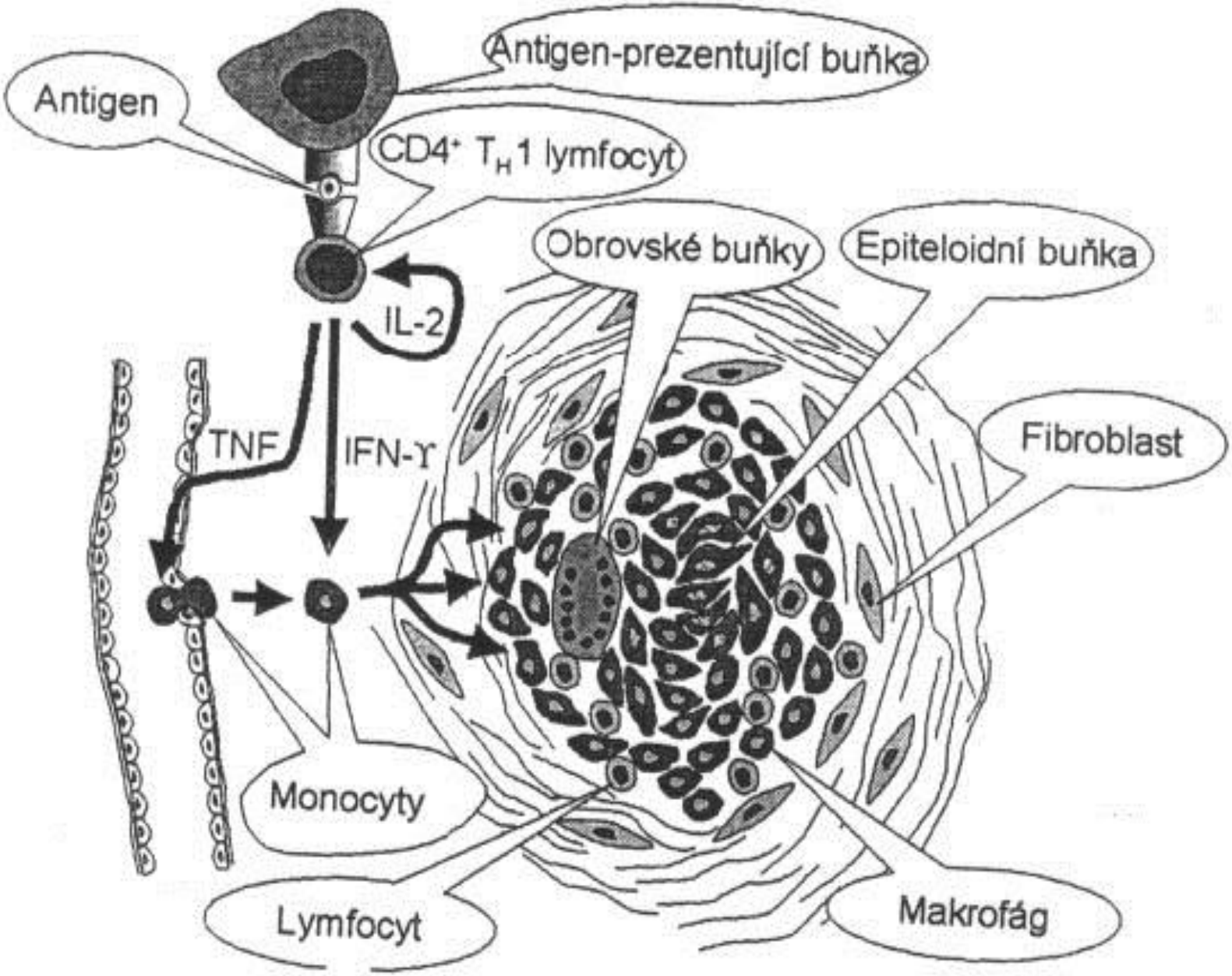


FIGURE 1: Pathophysiology of allergic contact dermatitis

Sensitization phase (afferent phase). Haptens penetrate the epidermis (step 1) and are uptaken by epidermal cells including skin DC which migrate to the draining lymph nodes (step 2) where they present haptenated peptides to both CD8+ effector T cells and down-regulatory CD4+ T cells (step 3). Specific T cell precursors clonally expand in draining lymph nodes, recirculate via the blood and migrate to tissues including the skin (step 4).

Elicitation phase (challenge phase, efferent phase). When the same hapten is applied on the skin, it is uptaken by epidermal cells, including skin DC and keratinocytes (step 5) which present haptenated peptides to specific T cells. Activation of CD8+ CTLs induces apoptosis of keratinocytes and production of cytokines and chemokines by skin resident cells (step 6). This leads to the recruitment of leucocytes from the blood to the skin. CD4+ T cells may block activation/expansion of CD8+ effectors in lymph nodes during sensitization and in the skin during the elicitation phase of CHS (step 3 and 7).

Dermatology, 2011



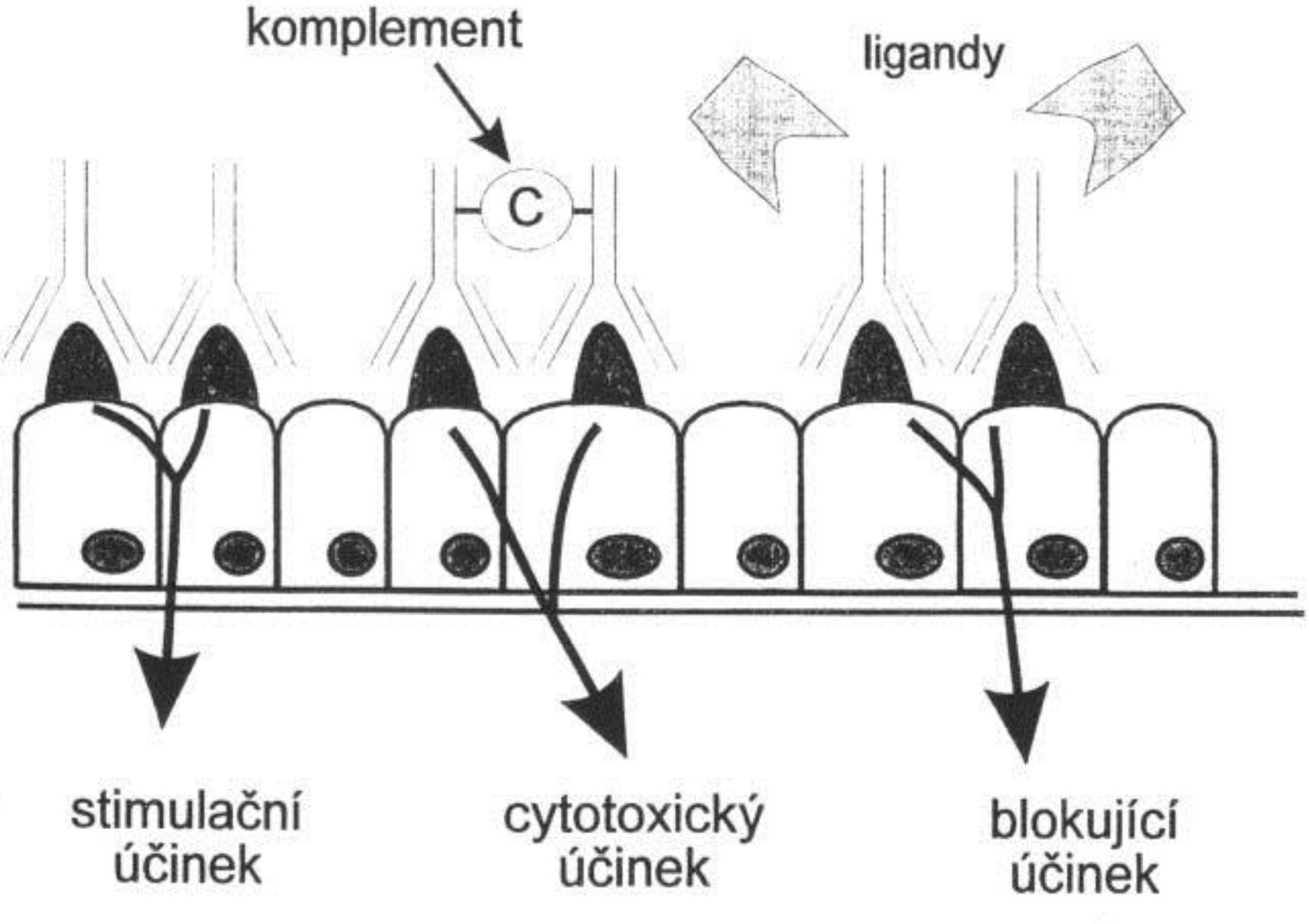
Obr. 10.7 Vznik granulomu u chronické alergické reakce IV. typu.

Nečas et al., 2000

Příklady chorob způsobené tímto typem reakce:

- kožní tuberkulinová reakce
- kontaktní ekzém
- rejekce transplantovaných orgánů
- chronické infekce nitrobuněčnými parazity (TBC, lepra)
- některé virové infekce (herpes)
- systémové choroby neznámé etiologie (Wegenerova granulomatóza apod.)

Imunopatologická reakce V. typu



Klasifikace hypersenzitivních reakcí (Gell, Coombs)

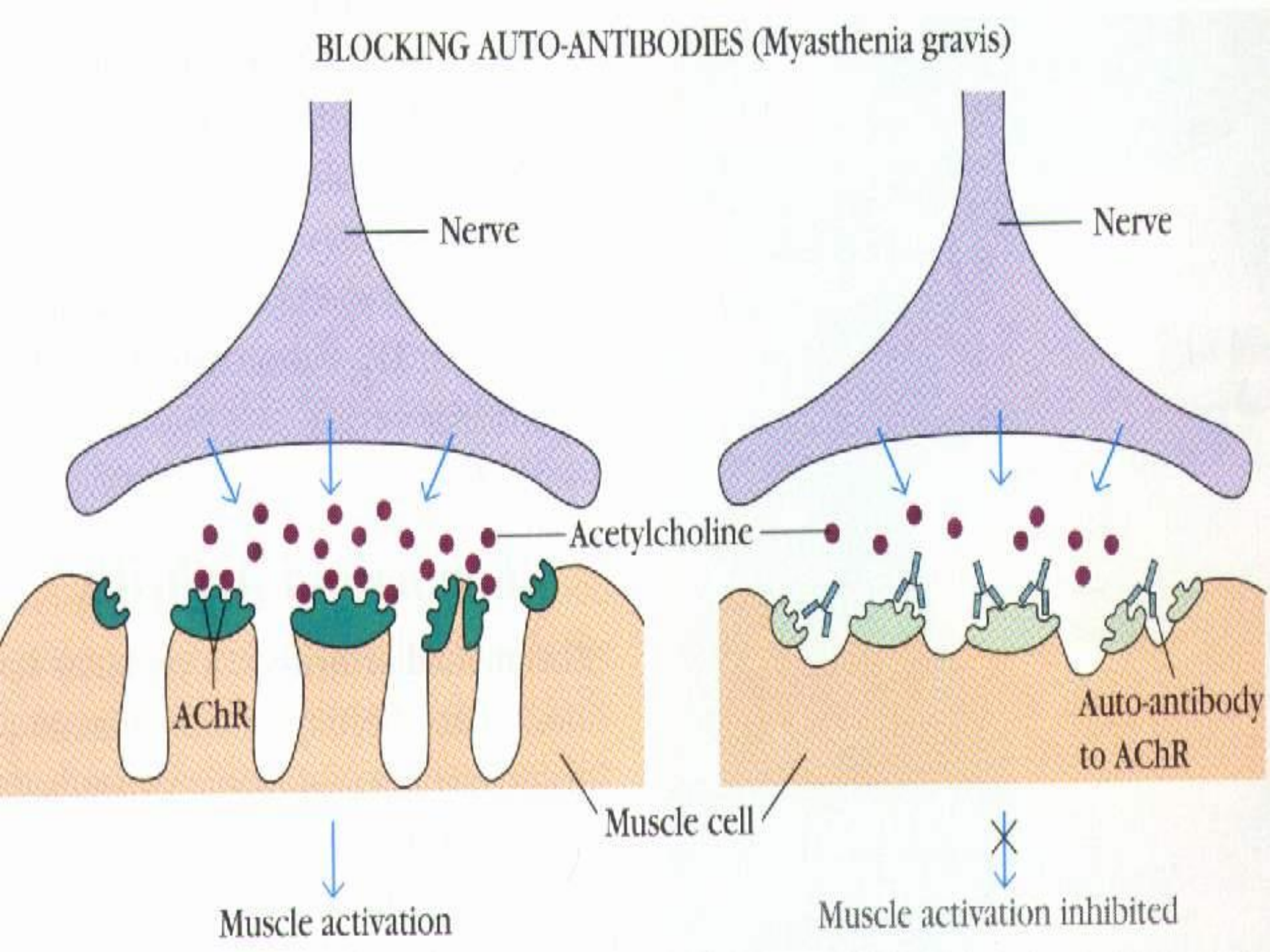
Typ I	IgE-zprostředkovaná	vazba Ag na IgE na povrchu žírných buněk a bazofilů – jejich degranulace	anafylaktická a alergická reakce (astma, senná rýma, potravinové alergie)
Typ II	IgG–zprostředkovaná	Ab proti buněčným Ag – aktivace komplementu nebo fagocytů	post-transfuzní reakce, fetální erytroblastóza a autoimunitní hemolytická anemie
Typ III	imunokomplexy	komplexy Ag-Ab se ukládají v tkáních, aktivují komplement a vyvolávají zánětlivou odpověď, infiltrace neutrofily – uvolňují látky poškozující okolní tkáň	Arthusova reakce, sérová nemoc, vaskulitidy, glomerulonefritida, revmatoidní artritida
Typ IV	buněčná cytotoxicita	přímé buněčné poškození způsobené makrofágy a T_C buňkami aktivovanými cytokiny uvolněnými ze senzibilizovaných T_{DTH}	kontaktní dermatitida, transplantační reakce
Typ V	protilátky proti receptorům	stimulační příp. blokující Ab, které se vážou na povrchové buněčné receptory	Graves-Basedovova choroba, myasthenia gravis

Poškození způsobené antireceptorovými protilátkami

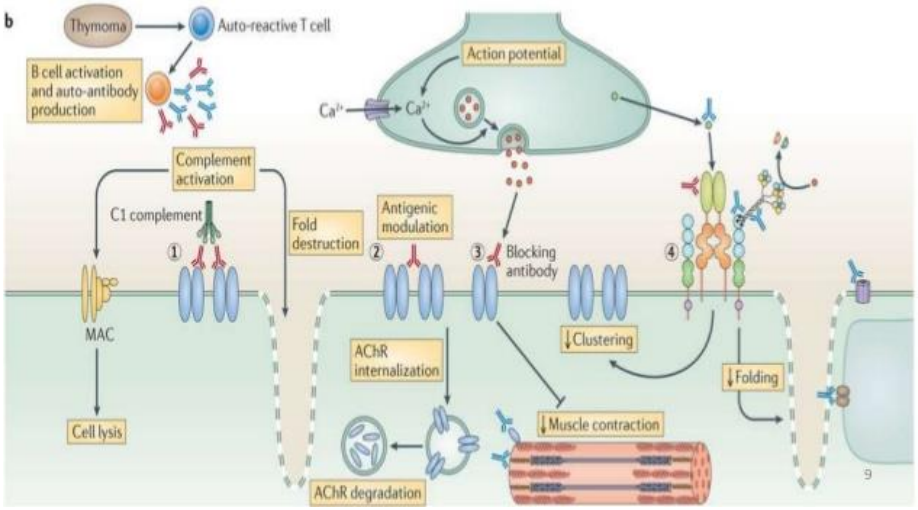
Jiným příkladem je vytvoření protilátky proti buněčnému receptoru:

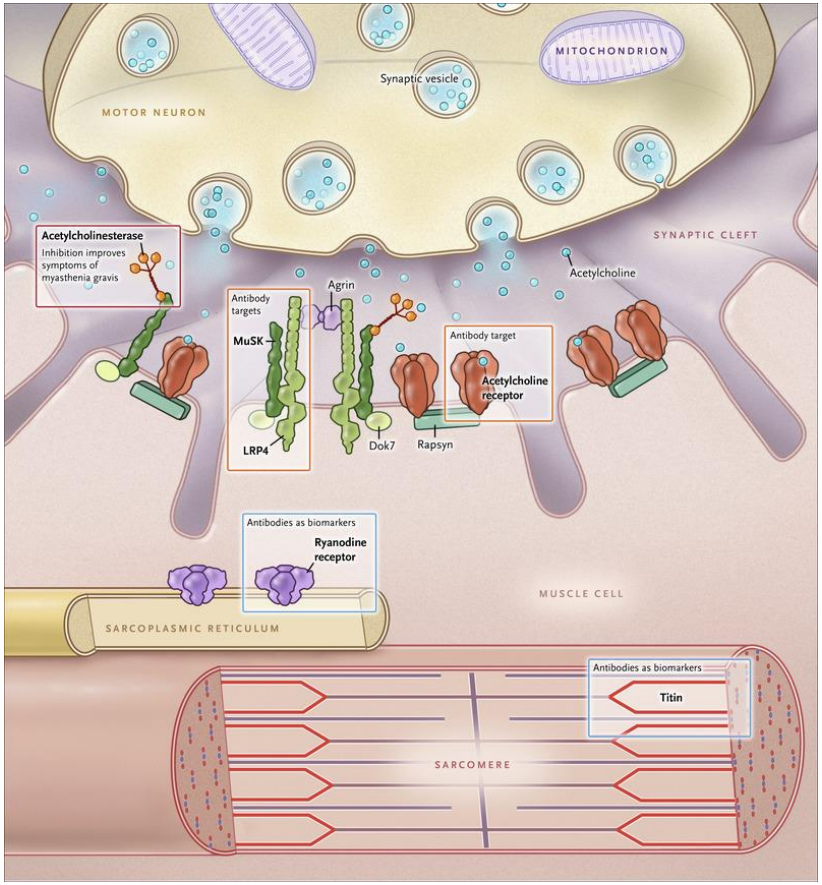
- Protilátka může blokovat jeho funkci
  (např. u myastenia gravis)

- Protilátka může naopak receptor stimulovat
  (např. u Gravesovy-Basedowovy choroby)


BLOCKING AUTO-ANTIBODIES (Myasthenia gravis)
Nerve
Nerve
Acetylcholine
AChR
Auto-antibody
to AChR
Muscle cell
Muscle activation
Muscle activation inhibited

Pathophysiology





N Engl J Med 2016; 375:2570-2581

Autoimunita a autoimunitní nemoci

Autoimunita

- získaná imunitní reaktivita proti vlastním antigenům („self" antigeny)

Autoimunitní choroby

- autoimunitní odpověď, která vede k poškození tkání (funkční a morfologické změny)

Autoimunita

- Původní představa -

autoimunita = nežádoucí fenomén

„horror autotoxicus“

- běžný proces - odstraňování vlastních antigenů
  (poškozených či nevhodných)

autoreaktivní klony T-ly autoprotilátky

Porucha vlastního (self tolerance)

- je specifická ztráta imunitní odpovědi na vlastní antigeny

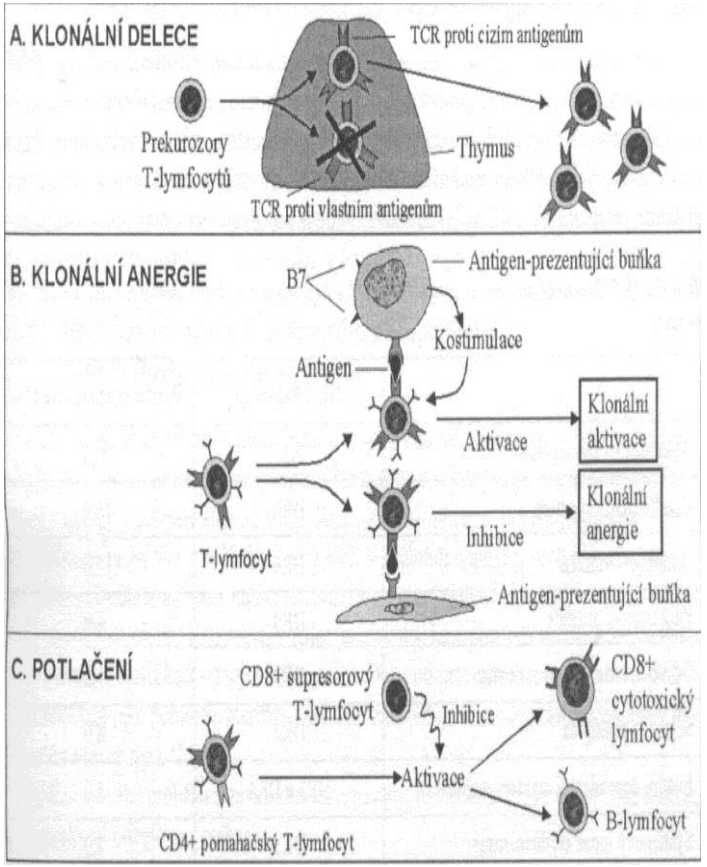
3 hlavní mechanizmy:

a) Klonální delece - eliminace autoreaktivních buněk

b) Klonální anergie - neodpovídavost autoreaktivních buněk

c) Suprese - funkční inhibice autoreaktivních buněk

centrální tolerance x periferní tolerance



Nečas et al., 2000

Nedostatečnost imunitního systému - imunodeficience

Jde o imunopatologické stavy, u nichž je snížena celková reaktivita organizmu na antigenní a jiné podněty vyvolávající specifickou či nespecifickou reakci.

Může být:

a) Vrozená (primární imunodeficience)

b) Získaná (sekundární imunodeficience)

Podle postižené složky:

Postižení T-ly, B-ly, poruchu fagocytózy, defekt komplementu a kombinace

Primární imunodeficience

⇒ obecně se projevují opakujícími se infekcemi v časném dětství (některé jsou neslučitelné se životem v normálním prostředí)

- Poruchy B-buněk a tvorby protilátek:

  - časté infekce extracelulárně se množícími bakteriemi

- Poruchy T-buněk:

  - snížená odolnost proti intracelulárním parazitům (baktérie, viry) a proti parazitům v užším slova smyslu

Izolovaný nedostatek IgA

- hlavní protilátky slizničních povrchů (respirační systém, GIT)
- Většinou vrozený defekt (x získaný po toxoplazmóze…)

- Příznaky: infekční onemocnění respiračního, GIT (průjmy) a urogenitálního traktu

- nemusí být klinicky manifestní

Těžká kombinovaná imunodeficience (SCID)

- vzniká při nedostatečném vývojem jak B-ly tak i T-ly

- asi 40% případů - defekt enzymu adenosinové deaminázy (ADA)

- heterogenní etiologie (dědičnost AR, X)

- smrtelné bez transplantace kostní dřeně
  (pokusy o genovou terapii)

Sekundární poruchy imunity

PORUCHY VÝŽIVY Kaloricky nedostatečná výživa Vitaminová karence Nedostatek stopových prvků (zvláště zinku)
NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY NEBO CÍLENÁ IMUNOSUPRESIVNÍ LÉČBA Léčba kortikosteroidy Léčba cytostatiky Celotělové ozáření ionizujícím zářením Imunosupresivní terapie (cyklosporin, kortikoidy, cytostatika, antilymfocytární protilátky)
NĚKTERÁ NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ Hodgkinův lymfom Mnohočetný myelom
NĚKTERÉ INFEKCE Infekční mononukleóza Tuberkulóza, sarkoidóza Diseminované plísňové infekce Virová onemocnění: chřipka, spalničky HIV infekce
ZTRÁTY IMUNOGLOBULINU Popáleniny Nefrotický syndrom Enteropatie se ztrátami bílkovin
SPLENEKTOMIE[1], TONSILEKTOMIE

Nečas et al., 2000

Děkuji za pozornost!

MUNI
MED